



CT/AT 03 / 0 0 3 0 6

#2

**ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT**

A-1200 Wien, Dresdner Straße 87

REC'D 31 OCT 2003

WIPO PCT

Kanzleigeühr € 14,00  
Schriftengebühr € 65,00

Aktenzeichen A 1540/2002

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

**CERTIFIED COPY OF  
PRIORITY DOCUMENT**

**die Firma Gebro Pharma GmbH  
in A-6391 Fieberbrunn, Bahnhofbichl 13  
(Tirol),**

am **10. Oktober 2002** eine Patentanmeldung betreffend**"Nasal applizierbare pharmazeutische Zubereitung",**

überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung mit der  
ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten  
Beschreibung übereinstimmt.

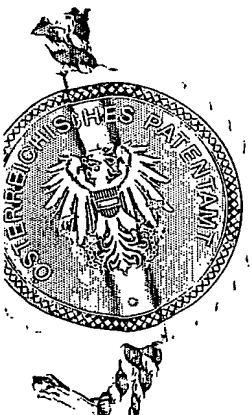
Es wurde beantragt, Dr. Ernst Hesse in Fieberbrunn (Tirol), Dr.  
Gerhard Hantich in Kitzbühl (Tirol), Dr. Wolfgang H. Nitschmann in St.  
Johann i.T. (Tirol) und Dr. Helmut Scheidl in Fieberbrunn (Tirol), als  
Erfinder zu nennen.

**BEST AVAILABLE COPY**

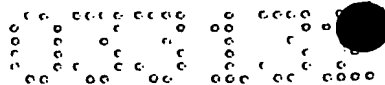
Österreichisches Patentamt  
Wien, am 15. Oktober 2003

Der Präsident:

i. A.

**PRIORITY  
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)**HRNCIR**  
Fachoberinspektor

A1540 / 2002



Urtext

(51) Int. Cl. :

AT PATENTSCHRIFT

(11) Nr.

(Bei der Anmeldung sind nur die eingerahmten Felder auszufüllen - bitte fett umrandete Felder unbedingt ausfüllen!)

(73) **Patentinhaber:**  
**Gebro Pharma GmbH**  
**in Fieberbrunn (AT)**

(54) **Titel:**  
**Nasal applizierbare pharmazeutische Zubereitung**

(61) **Zusatz zu Patent Nr.**

(66) **Umwandlung von GM /**

(62) **gesonderte Anmeldung aus (Teilung): A**

(30) **Priorität(en):**

(72) **Erfinder:**

(22) (21) **Anmeldetag, Aktenzeichen:** , A /

(60) **Abhängigkeit:**

(42) **Beginn der Patentdauer:**

**Längste mögliche Dauer:**

(45) **Ausgabetag:**

(56) **Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden:**

Die vorliegende Erfindung betrifft flüssige konservierte pharmazeutische Zubereitungen für die Applikation verschiedener Wirkstoffe an bzw. in der oder über die Nase eines Patienten in Form einer Lösung.

Es existiert eine große Zahl an Arzneimitteln, welche insbesondere in Form von Lösungen in die Nase eines Patienten appliziert werden können, sei es in Form von Nasentropfen oder in letzter Zeit zunehmend vor allem in Form von Nasensprays. Diese nasal applizierbaren pharmazeutischen Zubereitungen können entweder zur Behandlung bzw. zur Vorbeugung von Erkrankungen an der Nase selbst dienen oder aber sollen zur Aufnahme von Wirkstoffen in den Blutkreislauf führen, damit dieselben ihre Wirkung an anderer Stelle im Körper entfalten.

Als Repräsentanten der erstgenannten Gruppe von nasal applizierbaren Arzneimitteln sind vor allem Mittel bzw. Wirkstoffe gegen Schnupfen, wie Allergiemittel, wie z.B. Cromoglicinsäure, oder Sympathomimetika, wie z.B. Xylometazolin, Tetrazolin, Oxymetazolin, Naphazolin, Phenylephrin, zu nennen.

Ein Beispiel für die zweite Gruppe derartiger Medikamente stellen etwa peptidische Zubereitungen, wie z.B. solche mit Desmopressin als Wirkstoff dar, welches ein wirksames Mittel für die Behandlung von Diabetes insipidus ist.

Die meisten derartigen, als Medikamente vorgesehenen Nasensprays oder Nasentropfen enthalten neben mindestens einem aktiven Wirkstoff

- Stoffe zur Einstellung eines bestimmten osmotischen Druckes (z.B. NaCl) und/oder benetzende bzw. oberflächenaktive Stoffe (z.B. Cremophore), weiters
- Hilfsstoffe zur Stabilisierung des Wirkstoffes bzw. zur Aufrechterhaltung eines bestimmten physiologisch akzeptablen pH-Wertes in der Nase. Für diesen Zweck kommen bis heute fast ausschließlich Phosphat- oder Phosphat/Citrat- oder Citrat-Puffer sowie unter Umständen auch Acetat-Puffer zum Einsatz. Des Weiteren enthalten sie in den meisten Fällen
- Benzalkoniumchlorid als Konservans.

Benzalkoniumchlorid, abgekürzt BAC, wird seit seiner Einführung im Jahre 1935 als wirkungsvolles Antiseptikum bzw. Konservans vielfältig eingesetzt. In der wissenschaftlichen Literatur wird berichtet, dass es auf der Haut und auf den Schleimhäuten gut verträglich sei, da es kaum reizend wirkt, (H. P. T. Ammon, Arzneimittelneben- und -wechselwirkungen, Kapitel 69: 1211; 1991, Mutschler E., Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Kapitel 9: 642; 1997).

Daher wird Benzalkoniumchlorid in breitem Rahmen in Mund- und Rachendesinfizientien sowie als Wund- und Vaginalspülung eingesetzt. Aufgrund der guten antimikrobiellen Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit ist es das am häufigsten eingesetzte Konservierungsmittel, das in Nasensprays und Augentropfen in Verbindung mit einer Vielzahl von pharmazeutischen Wirkstoffen zum Einsatz kommt.

In zahlreichen Arbeiten wurde jedoch auch darauf hingewiesen, dass durch das Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid die Tätigkeit des Flimmerepithels, also des Ciliarapparates der Nasenschleimhaut, welcher für die Aufrechterhaltung der physiologischen Funktion der Nase überaus wichtig ist, erheblich eingeschränkt wird, zum Teil sogar irreversibel (Klöcker und Rudolph, PZ 145 (21) 40-42, 2000; Hofmann, et al. HNO 1998; 46 (2): 146-151; Neugebauer et al., Jahrestagung der Dt. Gesellschaft für die Hals-, Nasen, Ohren- Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, 1998.

Von manchen Behörden in der Europäischen Union wird aus diesem Grund sogar eine massive Einschränkung des Einsatzes dieses Konservierungsmittels vorgeschlagen bzw. gefordert, (Deutsches Bundesinstitut für Arzneimittel, Stufenplanverfahren II, Bundesanzeiger Nr. 120, 3.7.2002), obwohl neben den den Atemapparat direkt betreffenden Schnupfen- und Allergie-Erkrankungen heute auch zahlreiche, oft sogar lebenslang chronische Erkrankungen mit mittels Benzalkoniumchlorid konservierten Nasensprays behandelt werden.

Als einziger Ausweg aus dieser sich aus der durch die negative Beeinflussung des Ciliarapparates durch BAC ergebenden Problematik werden überhaupt von Konservantien freie pharmazeutische Zubereitungen gefordert. Diese sind jedoch mit erheblichem wirtschaftlichem Aufwand verbunden: Es müssen spezielle Nasenspray-Systeme eingesetzt werden, wobei u.a. alle mit der Nasenspray-Lösung in Kontakt kommenden Packmittel und Sprayerteile einer aufwendigen Sterilisation mit hochgiftigen Chemikalien und/oder radioaktiven Strahlen unterzogen werden müssen, was ja auch nicht gerade erwünscht ist.

Im Rahmen eingehender Untersuchungen mit dem Zweck, hier einen gangbaren Ausweg zu finden, hat es sich in durchaus überraschender Weise gezeigt, dass durch Einführung eines ganz bestimmten, spezifischen – als solches an sich bekannten - Puffersystems zumindest ein Großteil der die Cilien und deren Aktivität schädigenden Wirkung des in seinen sonstigen Eigenschaften als Konservans geschätzten bewährten BAC aufgehoben werden kann.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit eine neue nasal applizierbare pharmazeutische Zubereitung auf Basis einer, vorzugsweise wässrigen, zumindest einen an sich bekannten schleimhaut-resorbierbaren und/oder lokal wirkenden pharmazeutischen Wirkstoff, zumindest ein Konservierungsmittel, insbesondere Benzalkoniumchlorid, zumindest einen den pH-Wert auf 4 bis 6, vorzugsweise auf etwa 5, haltenden Puffer, sowie vorzugsweise weiters zumindest ein Osmotikum und/oder zumindest ein Netzmittel, enthaltenden Lösung, Emulsion od.dgl., welche d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ist, dass – zur wesentlichen Verbesserung der Cilienverträglichkeit der Zubereitung – in derselben bzw. in der ihr zugrundeliegenden Lösung, Emulsion od.dgl. unter Beibehaltung der für die pharmazeutische Zubereitung vorgesehenen Zusammensetzungs-, Konzentrations- und Mengenverhältnisse von Wirkstoff(en), Konservierungsmittel(n),

Osmotikum(a) und Netzmittel(n) anstelle eines in der pharmazeutischen Zubereitung bisher eingesetzten Puffers auf Basis von Citrat(en), Phosphat(en) und/oder Acetat(en), bevorzugt unter vollständigem Ersatz derselben, ein Puffer auf Basis von Äpfelsäure enthalten ist.

Mit der vorliegenden Erfindung liegt der an sich auf dem Gebiet der pharmazeutischen Zubereitungen nicht so häufige Fall vor, dass das Wesen derselben nicht in einem neuen aktiven Wirkstoff und dessen Einsatz in einem Arzneimittel besteht, sondern vielmehr im scheinbar wesentlich weniger spektakulären Bereich eines längst zur Routine gewordenen und sich schon lange in der Praxis bewährt habenden Begleitstoffes, wie eben des in einer Arzneimittel-Zubereitung enthaltenen und für dessen Wirksamkeit und Haltbarkeit entscheidenden Puffersystems bzw. in einem in unerwarteter Weise positiven Wechsel weg von bewährten und allgemein breit eingesetzten Puffersystemen für flüssige pharmazeutische Zubereitungen hin zu einem anderen, in Arzneimitteln wesentlich weniger häufig zur Anwendung gelangenden Puffer.

Ganz wesentlich zu betonen ist, dass der Vorteil der vorliegenden Erfindung darin liegt, dass der Wechsel vom bisherigen Puffersystem auf den nunmehr einzusetzenden Äpfelsäure-Puffer ohne Änderung der Mengen-, Konzentrations- Zusammensetzungsverhältnisse der anderen Komponenten einschließlich der Wirkstoffe in den verschiedenen praxisbewährten Arzneimittel-Zubereitungen erfolgen kann, während kostspielige Umstellungen und Behördenverfahren eingespart werden können. Was den bisher bekannten Einsatz von Äpfelsäure-Puffern in Zusammensetzungen für pharmazeutische und eventuell auch diagnostische Zwecke betrifft, ist beispielsweise auf die Lyophilisate von Biomolekülen betreffende WO 98/47490 hinzuweisen, in welcher neben einer größeren Anzahl verschiedener Puffer auf Basis von organischen Säuren auch Äpfelsäure genannt ist, wobei die dort angeführten Puffer zwar zur pH-Einstellung dienen, deren Hauptaufgabe jedoch darin besteht, die Bildung von bei Anwendung an sich bekannter Phosphat- oder Citrat-Puffern entstehenden störenden Arginin-Phosphat- oder -Citrat-Proteinaggregaten zu verhindern.

Weiters ist bezüglich der Anwendung eines Äpfelsäure-Puffers in einer oral sublingual bzw. nasal anwendbaren, den Wirkstoff Desmopressin enthaltenden pharmazeutischen Zubereitung die eigene AT 409 081 B1 zu erwähnen, gemäß welcher durch den Einsatz des Äpfelsäure-Puffers, sei es nun zusammen mit wesentlich reduzierten Mengen an Benzalkoniumchlorid als Konservans, sei es unter Ausschluss desselben, eine wesentliche Verbesserung der Stabilität oder pharmazeutischen Zubereitung erzielbar ist.

Keine der beiden genannten Druckschriften berührt auch nur im Geringsten die mit der vorliegenden Erfindung gelöste Problematik der anzunehmenderweise hauptsächlich durch das bewährte Konservans verursachten Schädigung des Ciliarapparates der Nasenschleimhaut, die insbesondere dann in hohem Ausmaß von Relevanz ist, wenn eine nasal applizierbare Arzneimittelzubereitung über lange Zeit verabreicht werden muß.

Im Sinne der Herabsetzung der die Cilien schädigenden Wirkung des Konservierungsmittels, also insbesondere des bewährten Benzalkoniumchlorides, und insbesondere auch einer raschen und weitgehenden Regeneration der Cilien-Aktivität nach Applikation der Arzneimittel mit den, wie schon oben betont, unterschiedlichsten Arzneimittel-Wirkstoffen bietet sich, siehe dazu den **Anspruch 2**, als einfachste und durchaus wirkungsvolle Ausführungsform racemische Äpfelsäure als pH-Stabilisator und eben die ciliarschädigende Wirkungen weitestgehend hintanhaltendes Agens an.

Anstelle von racemischer Äpfelsäure kann auch enantiomer-reine Äpfelsäure eingesetzt werden, wie dem **Anspruch 3** zu entnehmen ist.

Bewährt haben sich, wie aus dem **Anspruch 4** hervorgeht, Äpfelsäure-Puffer, in welchen Natronlauge zur Bildung des Gegenions im Puffersystem zum Einsatz gelangt.

Bewährte Konzentrationsbereiche des Äpfelsäure-Puffers in der neuen pharmazeutischen Zubereitung sind im **Anspruch 5** angegeben.

Der **Anspruch 6** nennt NaCl als im Konnex mit der cilien-freundlichen Wirkung der neuen Arzneimittel-Zubereitungen besonders bewährten osmose-wirksamen Bestandteil.

Im **Anspruch 7** sind einige Wirkstoffgruppen bzw. spezielle Wirkstoffe genannt, welche in den erfindungsgemäßen Zubereitungen eingesetzt werden können.

Einen weiteren wesentlichen Gegenstand der vorliegenden Erfindung bildet das Verfahren zur Herstellung der neuen, nasal applizierbaren pharmazeutischen Zubereitung, dessen Einzelheiten im **Anspruch 8** zusammengefasst sind und der hier nicht eigens zitiert zu werden braucht, wobei das wesentliche Merkmal auch des Herstellungsverfahrens in dem gezielten Ersatz der bisher bewährten – und sich im Zuge der Untersuchungen zur vorliegenden Erfindung als für die Cilien-Aktivität durchaus gefährlich sich erweisenden Puffersystems durch einen Äpfelsäure-Puffer besteht. Die Merkmale der dem Herstellungs-Anspruch 8 nachgeordneten und auf ihn rückbezogenen **Ansprüche 9 bis 14** sind zu den Merkmalen der schon oben erläuterten Ansprüche 2 bis 7 analog.

Ein weiterer wesentlicher Gegenstand der Erfindung besteht in der – wie oben beschrieben – überraschend aufgefundenen und bisher nirgends etwa auch nur andeutungsweise erwähnten Verwendung des auf Äpfelsäure als wesentlichem Bestandteil basierenden Puffersystems anstelle von bisher üblichen Puffern zur Herstellung von cilienverträglichen, nasal applizierbaren pharmazeutischen Zubereitungen, wobei die Einzelheiten hier nicht näher zitiert sind und im **Anspruch 15** vollständig zusammengefasst sind.

Was die dem Verwendungs-Anspruch 15 nachgeordneten und auf ihn bezogenen, ebenfalls auf die Verwendung des Äpfelsäure-Puffers in den in Rede stehenden Arzneimittel-

Zubereitungen bezogenen Ansprüche 16 bis 21 betrifft, so sind deren Merkmale zu jenen der oben näher erläuterten Ansprüche 2 bis 7 ebenfalls analog.

Schließlich ist noch auf den sich auf die Verwendung des Äpfelsäure-Puffersystems in den neuen pharmazeutischen Zubereitungen sich beziehenden, weiteren Gegenstand der Erfindung hinzuweisen, welcher in seinem vollen Umfang dem Anspruch 22 zu entnehmen ist.

Anhand der folgenden Beispiele wird die Erfindung näher erläutert:

Allgemeines Beispiel:

In einem Standardtest zur Überprüfung der ciliaren Funktion wurde eine klassische nasal zu verabreichende Zubereitung mit einem Phosphat-/Citrat-Puffer und Benzalkoniumchlorid als Konservans jeweils mit einer erfindungsgemäßen Zubereitung mit Äpfelsäure als Puffer und Benzalkoniumchlorid als Konservans verglichen:

Bei den dem Vergleich zugrundeliegenden Tests werden Gewebsstücke aus cilien-besetztem Epithel der Trachea von Hühnerembryonen eingesetzt, wobei zu den Einzelheiten des Tests auf S.G. Romejn et al, Int. J. of Pharmac. 135 (1996) 137-145 und van De Donk et al., Rhinology, 20 (1982) 81-87 verwiesen sei.

Wirkstofflösung 1:

0,335 mg/ml Äpfelsäure; 0,168 mg/ml NaOH; 9,115 mg/ml Natriumchlorid; 0,1 mg/ml Benzalkoniumchlorid; pH: 5,07.

Wirkstofflösung 2:

1,7 mg/ml Zitronensäure; 3 mg Di-Natriumphosphat-dihydrat; 7,5 mg/ml Natriumchlorid; 0,1 mg/ml Benzalkoniumchlorid; pH: 5,04.

Zubereitung mit Desmopressin als Wirkstoff (n= 6)	Cilienschlagfrequenz nach 15 min. Inkubation, % der Ursprungsfrequenz; Standardabweichung in Klammern	Reversibilität des Effektes in Ringerlösung (45 min), % der Ursprungsfrequenz; Standardabweichung in Klammern
Lösung 1 mit Äpfelsäure-Puffer	33 (13)	74 (15)
Lösung 2 mit üblichem Puffer	6 (7)	48 (18)
Kontrolle mit Ringer-Lösung	101 (6)	102 (3)

Nach 15 min Einwirkung wird die Schlagfrequenz der Cilien durch die Lösung 1 mit Äpfelsäure-Puffer deutlich weniger gesenkt als durch die Lösung 2 mit dem üblichen Puffer. Danach wird die Selbstreinigung der Nasenschleimhaut simuliert durch Auswaschen der jeweiligen Lösungen und Zugabe von Ringer-Lösung über 45 min. Danach wird bei der

Lösung 1 mit dem Äpfelsäure-Puffer eine deutlich, von 48 auf 74 % gesteigerte Wiedererlangung der Cilien-Schlagfrequenz erreicht.

**Beispiel 1:**

In einem 5 l-Becherglas werden 4900 g Aqua dest. vorgelegt und darin werden 45,58 g Natriumchlorid, 0,5 g Benzalkoniumchlorid, 1,675 g Äpfelsäure und 5 g Xylometazolinhydrochlorid unter Rühren gelöst. Der pH-Wert wird mit 1 N NaOH auf 5,5 eingestellt. Es wird mit Aqua dest. auf 5 l aufgefüllt und die erhaltene Lösung wird zu Nasentropfen bzw. zu einem Nasenspray weiter verarbeitet.

**Beispiel 2:**

In einem 5 l-Becherglas werden 4900 g Aqua dest. vorgelegt und darin werden 45,58 g Natriumchlorid, 0,5 g Benzalkoniumchlorid, 1,675 g Äpfelsäure und 2,5 g Xylometazolinhydrochlorid unter Rühren gelöst. Der pH-Wert wird mit 1 N NaOH auf 5,5 eingestellt. Es wird mit Aqua dest. auf 5 l aufgefüllt und die erhaltene Lösung wird zu Nasentropfen bzw. zu einem Nasenspray weiter verarbeitet.

**Beispiel 3:**

In einem 5 l-Becherglas werden 4900 g Aqua dest. vorgelegt und darin werden 45,58 g Natriumchlorid, 0,5 g Benzalkoniumchlorid, 1,675 g Äpfelsäure und 12,5 g Phenylephrinhydrochlorid unter Rühren gelöst. Der pH-Wert wird mit 1 N NaOH auf 5 eingestellt. Es wird mit Aqua dest. auf 5 l aufgefüllt und die erhaltene Lösung wird zu Nasentropfen bzw. zu einem Nasenspray weiter verarbeitet.

**Beispiel 4:**

In einem 5 l-Becherglas werden 4900 g Aqua dest. vorgelegt und darin werden 45,58 g Natriumchlorid, 0,5 g Benzalkoniumchlorid, 0,67 g Äpfelsäure und 6,25 g Phenylephrinhydrochlorid unter Rühren gelöst. Der pH-Wert wird mit 1 N NaOH auf 5 eingestellt. Es wird mit Aqua dest. auf 5 l aufgefüllt und die erhaltene Lösung wird zu Nasentropfen bzw. zu einem Nasenspray weiter verarbeitet.

Zusammenfassung der mit den Zubereitungen gemäß den Beispielen 1 bis 4 erzielten Ergebnisse im Hinblick auf die wesentliche Verbesserung der Cilien-Verträglichkeit:

Die Zusammensetzung der Referenzlösungen für die Beispiele 1 bis 4 zeigt die folgende Tabelle 1:



Tabelle 1:

	Referenz 1	Referenz 2	Referenz 3	Referenz 4
Xylometazolinhydrochlorid	1 mg	0,5 mg		
Phenylephrinbase			2,5 mg	1,25 mg
Natriumdihydrogenph.-Dihydrat	5 mg	5 mg		
Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat	1,7 mg	1,7 mg		
Dinatriumhydrogenphosphat			4,6 mg	2,3 mg
Zitronensäure.H <sub>2</sub> O			2,6 mg	1,3 mg
Dinatriumedetat	0,45 mg	0,45 mg		
Benzalkoniumchlorid	0,1 mg	0,1 mg	0,1 mg	0,1 mg
Sorbit	21, mg	21, mg	50 mg	60 mg
Natriumchlorid	5, mg	5, mg		
Wasser	Ad 1 ml	Ad 1 ml	Ad 1 ml	Ad 1 ml

Die vergleichenden Ergebnisse bezüglich Cilien-Verträglichkeit sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2:

Zubereitung	Cilienschlagfrequenz nach 15 min. Inkubation, % der Ursprungsfrequenz; Standardabweichung in Klammern	Reversibilität des Effektes in Ringerlösung (45 min), % der Ursprungsfrequenz; Standardabweichung in Klammern
Lösung Beispiel 1	29 (16)	71 (16)
Lösung Referenz 1	12 (5)	36 (15)
Lösung Beispiel 2	34 (12)	79 (19)
Lösung Referenz 2	18 (6)	41 (11)
Lösung Beispiel 3	36 (11)	68 (18)
Lösung Referenz 3	17 (7)	29 (13)
Lösung Beispiel 4	38 (14)	77 (16)
Lösung Referenz 4	15 (8)	40 (14)

Nach 15 min Einwirkung wird die Schlagfrequenz der Cilien durch die Beispiellösungen mit Äpfelsäure-Puffer deutlich weniger gesenkt als durch die Referenz-Lösungen. Danach wird die Selbstreinigung der Nasenschleimhaut simuliert durch Auswaschen der Testlösungen und Zugabe einer Ringerlösung über 45 min. Dadurch wird bei den Beispiellösungen mit

Äpfelsäure-Puffer eine deutlich bessere Wiedererlangung der Cilienschlagkraft erzielt, die bis über  $\frac{3}{4}$  der Ausgangsschlagkraft (von 100%) erreicht. Dies ist ein sehr guter Wert, zumal selbst bei Inkubation der Cilien in physiologischer Kochsalzlösung nach 45 min nur 55% der Cilien-Ausgangsschlagfrequenz erhalten werden.

#### Beispiel 5:

Zur Herstellung eines Nasensprays mit Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel zur Behandlung von diuretischen Störungen und Blutungskrankheiten werden in einem 1 l-Becherglas 990 g Aqua ad. inj. vorgelegt und darin werden 9,115 g Natriumchlorid, 0,1 g Desmopressinacetat, 0,1 g Benzalkoniumchlorid und 0,335 g Äpfelsäure gelöst. Der pH-Wert wird mit 4,2 ml 1 N NaOH auf 5 eingestellt, dann wird auf 1 l aufgefüllt, die Lösung wird durch ein Millipak-Filter filtriert und in Braunglasflaschen abgefüllt, die mit Pumpenaufsätzen verschlossen werden. Die Herstellung der Lösung und deren Abfüllung erfolgt in pharmazeutischen Produktionsräumen unter keimarmen Bedingungen.

Bei orientierenden Tests mit der Wirkstofflösung des Beispiels 5 wurden zu den in in der obigen Tabelle 2 angeführten Resultaten durchaus analoge Ergebnisse hinsichtlich wesentlich weniger herabgesetzter Cilien-Aktivität und verbesserter Regeneration der Cilien erhalten.

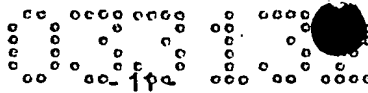
Bei weiteren, ebenfalls orientierenden Tests ließen sich ähnliche Ergebnisse mit den Wirkstoffen Calcitonin (vom Lachs) zur Behandlung der Osteoporose und Cromoglicinsäure zur Behandlung von allergischem Schnupfen erzielen.

## Patentansprüche:

1. Nasal applizierbare pharmazeutische Zubereitung auf Basis einer, vorzugsweise wässrigen, zumindest einen an sich bekannten schleimhaut-resorbierbaren und/oder lokal wirkenden pharmazeutischen Wirkstoff, zumindest ein Konservierungsmittel, insbesondere Benzalkoniumchlorid, zumindest einen den pH-Wert auf 4 bis 6, vorzugsweise auf etwa 5, haltenden Puffer, sowie vorzugsweise weiters zumindest ein Osmotikum und/oder zumindest ein Netzmittel, enthaltenden Lösung, Emulsion od.dgl. dadurch gekennzeichnet, dass – zur wesentlichen Verbesserung der Cilienveträglichkeit der Zubereitung – in derselben bzw. in der ihr zugrundeliegenden Lösung, Emulsion od.dgl. unter Beibehaltung der für die pharmazeutische Zubereitung vorgesehenen Zusammensetzungs-, Konzentrations- und Mengenverhältnisse von Wirkstoff(en), Konservierungsmittel(n), Osmotikum(a) und Netzmittel(n) anstelle eines in der pharmazeutischen Zubereitung bisher eingesetzten Puffers auf Basis von Citrat(en), Phosphat(en) und/oder Acetat(en), bevorzugt unter vollständigem Ersatz derselben, ein Puffer auf Basis von Äpfelsäure enthalten ist.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Äpfelsäure-Puffer mit racemischer Äpfelsäure gebildet ist.
3. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Äpfelsäure-Puffer mit enantiomer-reiner Äpfelsäure gebildet ist.
4. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Äpfelsäure-Puffer mit Natrium als Gegenion gebildet ist.
5. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Äpfelsäure-Puffer in derselben in einer Konzentration im Bereich von 1 bis 5 mM/l vorliegt.
6. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Osmotikum Natriumchlorid enthält.
7. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie
  - zumindest ein Allergiemittel, wie z.B. Levocabastin, Azelastin oder Cromoglicinsäure,

- zumindest ein Sympathomimetikum bzw. Schnupfenmittel, wie z.B. Xylometazolin, Tetrazolin, Indanazolin, Phenylephrin, Naphazolin, Tramazolin, Oxymetazolin,
  - zumindest ein Corticoid, wie z.B. Beclometason oder Triamcinolon, und/oder
  - zumindest ein Peptid bzw. Hormon, wie z.B. Calcitonin, Desmopressin, Gonadorelin, Buserelin, Nafarelin oder Oxytocin,
- als aktive(n) Wirkstoff(e) enthält.

8. Verfahren zur Herstellung einer nasal applizierbaren pharmazeutischen Zubereitung auf Basis einer, vorzugsweise wässrigen, zumindest einen an sich bekannten schleimhaut-resorbierbaren und/oder lokal wirkenden pharmazeutischen Wirkstoff, zumindest ein Konservierungsmittel, insbesondere Benzalkoniumchlorid, zumindest einen den pH-Wert auf 4 bis 6, vorzugsweise auf etwa 5, haltenden Puffer, sowie vorzugsweise weiters zumindest ein Osmotikum und/oder zumindest ein Netzmittel, enthaltenden Lösung, Emulsion od.dgl., insbesondere zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass – für den Erhalt einer derartigen Zubereitung mit wesentlich verbesserter Cillenverträglichkeit – bei der Bereitung der der Zubereitung zugrundeliegenden Lösung, Emulsion od.dgl. unter Beibehaltung der für die pharmazeutische Zubereitung jeweils vorgesehenen Zusammensetzungs-, Konzentrations- und Mengenverhältnisse von Wirkstoff(en), Konservierungsmittel(n), insbesondere Benzalkoniumchlorid, sowie gegebenenfalls Osmotikum(a) und/oder Netzmittel(n), anstelle eines in der Zubereitung bisher eingesetzten Puffers auf Basis von Citrat(en), Phosphat(en) und/oder Acetat(en), bevorzugt unter vollständigem Ersatz derselben, ein Puffer auf Basis von Äpfelsäure eingesetzt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass ein Äpfelsäure-Puffer eingesetzt wird, der mit racemischer Äpfelsäure gebildet ist.
10. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass ein Äpfelsäure-Puffer eingesetzt wird, der mit enantiomer-reiner Äpfelsäure gebildet ist.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass ein Äpfelsäure-Puffer eingesetzt wird, der mit Natrium als Gegenion gebildet ist.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Äpfelsäure-Puffer in einer Konzentration im Bereich von 1 bis 5 mM/l, bezogen auf die pharmazeutische Zubereitung, eingesetzt wird.



13. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass als Osmotikum Natriumchlorid eingesetzt wird.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Zubereitung mit

- zumindest einem Allergiemittel, wie z.B. Levocabastin, Azelastin oder Cromoglicinsäure,
- zumindest einem Sympathomimetikum bzw. Schnupfenmittel, wie z.B. Xylometazolin, Tetrazolin, Indanazolin, Phenylephrin, Naphazolin, Tramazolin, Oxymetazolin,
- zumindest einem Corticoid, wie z.B. Beclometason oder Triamcinolon, und/oder
- zumindest einem Peptid bzw. Hormon, wie z.B. Calcitonin, Desmopressin, Gonadorelin, Buserelin, Nafarelin oder Oxytocin

als aktive(r) Wirkstoff(e) hergestellt wird.

15. Verwendung eines Puffers auf Basis von Äpfelsäure für die Herstellung einer nasal applizierbaren pharmazeutischen Zubereitung auf Basis einer, vorzugsweise wässrigen, zumindest einen an sich bekannten schleimhaut-resorbierbaren und/oder lokal wirkenden pharmazeutischen Wirkstoff, zumindest ein Konservierungsmittel, insbesondere Benzalkoniumchlorid, zumindest einen den pH-Wert auf 4 bis 6, vorzugsweise auf etwa 5, haltenden Puffer, sowie vorzugsweise weiters zumindest ein Osmotikum und/oder zumindest ein Netzmittel, enthaltenden Lösung, Emulsion od.dgl., wobei die pharmazeutische Zubereitung eine wesentlich verbesserte Cilienveträglichkeit aufweist, mit der Maßgabe, dass der genannte Puffer auf Basis von Äpfelsäure – bei sonstiger Beibehaltung der für die pharmazeutische Zubereitung vorgesehenen Zusammensetzungs-, Konzentrations- und Mengenverhältnisse - anstelle eines in der pharmazeutischen Zubereitung bisher eingesetzten Puffers auf Basis von Citrat(en), Phosphat(en) und/oder Acetat(en), bevorzugt unter vollständigem Ersatz derselben, eingesetzt wird.

16. Verwendung eines Äpfelsäure-Puffers mit der Maßgabe, dass er mit racemischer Äpfelsäure gebildet ist, für den im Anspruch 15 angegebenen Zweck.

17. Verwendung eines Äpfelsäure-Puffers mit der Maßgabe, dass er mit einer enantiomer-reinen Äpfelsäure gebildet ist, für den im Anspruch 15 angegebenen Zweck.

18. Verwendung eines Äpfelsäure-Puffers mit der Maßgabe, dass er mit Natrium als Gegenion gebildet ist, für den im Anspruch 15 angegebenen Zweck.

19. Verwendung eines Äpfelsäure-Puffers mit der Maßgabe, dass er in einer Konzentration im Bereich von 1 bis 5 mM/l, bezogen auf die Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung, eingesetzt wird, für den im Anspruch 15 angegebenen Zweck.
20. Verwendung eines Äpfelsäure-Puffers mit der Maßgabe, dass er zusammen mit Natriumchlorid als Osmotikum eingesetzt wird, für den im Anspruch 15 angegebenen Zweck.
21. Verwendung eines Äpfelsäure-Puffers mit der Maßgabe, dass er zusammen mit
  - zumindest einem Allergiemittel, wie z.B. Levocabastin, Azelastin oder Cromoglicinsäure,
  - zumindest einem Sympathomimetikum bzw. Schnupfenmittel, wie z.B. Xylometazolin, Tetrazolin, Indanazolin, Phenylephrin, Naphazolin, Tramazolin, Oxymetazolin,
  - zumindest einem Corticoid, wie z.B. Beclometason oder Triamcinolon, und/oder
  - zumindest einem Peptid bzw. Hormon, wie z.B. Calcitonin, Desmopressin, Gonadorelin, Buserelin, Nafarelin oder Oxytocineingesetzt wird, für den im Anspruch 15 angegebenen Zweck.
22. Verwendung eines Puffers auf Basis von Äpfelsäure  
in einer, vorzugsweise wässrigen, zumindest einen an sich bekannten schleimhaut-resorbierbaren und/oder lokal wirkenden pharmazeutischen Wirkstoff, zumindest ein Konservierungsmittel, insbesondere Benzalkoniumchlorid, zumindest einen den pH-Wert auf 4 bis 6, vorzugsweise auf etwa 5, haltenden Puffer, sowie vorzugsweise weiters zumindest ein Osmotikum und/oder zumindest ein Netzmittel, enthaltenden, die Basis für eine nasal applizierbare pharmazeutische Zubereitung bildenden Lösung, Emulsion od.dgl.  
als Ersatz für die in bisher bekannten, für derartige Zubereitungen vorgesehenen Lösungen, Emulsionen od.dgl. enthaltenen Puffer auf Basis von Citrat(en), Phosphat(en) und/oder Acetat(en) zum Zwecke der Bereitung einer derartigen nasal applizierbaren pharmazeutischen Zubereitung mit wesentlich verbesserter Cilienveträglichkeit.

Wien, am 10. Okt. 2002

Gebro Pharma GmbH  
durch:  
PATENTANWÄLTE  
Dipl.-Ing. Dr. Helmut WILDHACK  
Dipl.-Ing. Dr. Gerhard JELLINEK

PCT Application  
**AT0300306**



**BEST AVAILABLE COPY**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**